

# Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes en 2016

## Thyroid hormone resistance syndrome in 2016

Frédéric Illouz<sup>1,2</sup>, Delphine Prunier-Mirebeau<sup>1,3-5</sup>, Claire Briet<sup>2,4,5</sup>, Natacha Bouhours Nouet<sup>1,6</sup>, Régis Coutant<sup>4-6</sup>, Patrice Rodien<sup>1,2,4,5</sup>

POINTS FORTS

- » Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes est une pathologie rare qui associe une valeur de TSH (*thyroid-stimulating hormone*) inappropriée à des valeurs élevées ou inadéquates d'hormones thyroïdiennes.
- » Une mutation du récepteur  $\beta$  aux hormones thyroïdiennes est le plus souvent retrouvée.
- » Les principales conséquences sont d'ordre neuropsychologique ou cardiaque.
- » Des mutations du récepteur  $\alpha$  aux hormones thyroïdiennes sont maintenant publiées mais le phénotype nécessite encore d'être précisé.

**Mots-clés :** Hormones thyroïdiennes – Résistance hormonale – Récepteur thyroïdien.

HIGHLIGHTS

*Thyroid hormone resistance syndrome is a rare disease defined by an inappropriate TSH (thyroid-stimulating hormone) level to elevated thyroid hormones.*

*A mutation of thyroid hormone receptor  $\beta$  is most often found.*

*The principal features are neuro-psychological or cardiovascular.*

*Mutations of thyroid hormone receptor  $\alpha$  are now published but the phenotype still has to be precised.*

**Keywords :** Thyroid hormones – Hormone resistance – Thyroid receptor.

Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT) a été décrit pour la première fois en 1967 par S. Refetoff (1). Il correspondait initialement à une entité clinique et biologique qui fut ensuite caractérisée d'un point de vue moléculaire. Cette équipe a pu mettre en évidence une large délétion hétérozygote du récepteur  $\beta$  aux hormones thyroïdiennes (TR $\beta$ ) dans ce cas princeps, ainsi qu'une première mutation ponctuelle hétérozygote de TR $\beta$  chez d'autres patients (2, 3). Depuis, la RHT appartient à un groupe d'entités plus large correspondant au syndrome de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes (HT), qui regroupe toutes les pathologies dans lesquelles les HT ne peuvent pas exercer leurs actions (défaut de transport tissulaire, défaut d'action par anomalie des récepteurs aux HT) ou présentent un défaut de leur métabolisme (anomalies des désiodases). Nous nous focaliserons ici sur les RHT liées aux mutations TR $\beta$ , mais également sur celles liées aux mutations du récepteur  $\alpha$  aux hormones thyroïdiennes (TR $\alpha$ ), plus récemment décrites.

### RHT par mutation du récepteur $\beta$ aux hormones thyroïdiennes

#### Incidence et définition

La RHT est une pathologie rare dont l'incidence est de 1/40000 naissances (4). Une mutation pathogène du TR $\beta$  est retrouvée dans la majorité des cas, mais 15 % des tableaux cliniques restent inexpliqués. Il est probable que ces données sous-estiment l'incidence réelle. Par comparaison, l'adénome thyroïdien, diagnostic différentiel de la RHT, a une incidence beaucoup plus faible de 0,15/1000000 habitants/an, même si celle-ci augmente (5). La RHT est dorénavant définie par un phénotype biologique qui comprend un taux de TSH inapproprié et des taux élevés d'hormones thyroïdiennes libres (T4I et T3I). La TSH est le plus souvent dans les normes du laboratoire. Des valeurs élevées de TSH sont parfois retrouvées, notamment lors des premiers jours de vie, évoquant à tort une hypothyroïdie congénitale, diagnostic qui est facilement corrigé par les valeurs élevées des HT (données personnelles).

<sup>1</sup> Centre de référence des pathologies de la réceptivité hormonale, CHU d'Angers.

<sup>2</sup> Département d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, CHU d'Angers.

<sup>3</sup> Plateau de biologie et de médecine moléculaire, CHU d'Angers.

<sup>4</sup> Inserm U1083, Angers.

<sup>5</sup> Université d'Angers.

<sup>6</sup> Département de pédiatrie, CHU d'Angers.

## Phénotype clinique

Pour une même mutation, le phénotype peut varier au sein d'une même famille. Le phénotype dépend en fait de la distribution tissulaire en TR mutés. Schématiquement, les tissus dans lesquels le sous-type TR $\beta$  prédomine vont être résistants et ne "percevront" pas l'élévation des HT, alors que les tissus dans lesquels le sous-type prédominant est TR $\alpha$  présenteront les caractéristiques classiques de l'hyperthyroïdie. La distinction entre les formes de RHT généralisées asymptomatiques et les formes de RHT hypophysaires symptomatiques ne correspond pas à une physiopathologie claire et n'a d'intérêt que pour la prise en charge clinique. Cette dernière sera fondée sur les conséquences cliniques de la RHT.

Le **tableau I** résume les principales caractéristiques issues de séries adultes et pédiatriques (6-11). Le goitre est la manifestation la plus fréquente, et une récurrence est souvent observée après une thyroïdectomie non complète. Les manifestations cardiovasculaires sont fréquentes et peuvent parfois apparaître dès l'enfance (tachycardie de repos ou d'effort, palpitations). Un trouble du rythme tel qu'une fibrillation auriculaire est retrouvé jusqu'à 21 % dans notre base de données françaises (données non publiées). Des modifications de la fonction myocardique et une diminution de la résistance vasculaire périphérique peuvent également être retrouvées, mais à un niveau moindre que chez les patients hyperthyroïdiens (11, 12).

Les désordres neurologiques au sens large peuvent apparaître et sont importants à dépister, en particulier durant l'enfance. Il existe notamment une fréquence accrue (40-70 %) du trouble de déficit de l'attention-hyperactivité, notamment chez l'enfant (7, 9). Des troubles de l'audition, symptomatiques ou non, sont retrouvés dans respectivement 21 et 50 % des cas (10). Ces troubles sont peut-être en partie secondaires à une incidence accrue d'infections ORL durant l'enfance. L'ensemble de ces manifestations peuvent naturellement retentir sur les performances scolaires. Le retentissement osseux de la RHT chez ces patients a été peu étudié, bien que la présence des récepteurs TR $\alpha$  soit bien reconnue (isoforme TR $\alpha$ 1 prédominante). Les HT régulent la croissance et la maturation osseuse chez l'enfant, avec des actions variables selon les stades du développement (13). Comparés à un groupe contrôle, les adultes porteurs d'une RHT ont une densité minérale osseuse abaissée, et une calcémie plus haute (14). Les enfants ont une phosphatémie plus basse et des taux de FGF23 plus élevés que des enfants contrôles, sans modification des marqueurs du remodelage osseux. Il semble donc nécessaire d'analyser les paramètres osseux chez ces patients, ce qui est actuellement à l'étude dans notre centre.

**Tableau I.** Principales caractéristiques cliniques d'un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes par mutation de TR $\beta$ .

Manifestations cliniques	Fréquence (%)
Goitre (parfois nodulaire)	66-95
Cardiovasculaires	33-75
Système nerveux	
- Difficultés émotionnelles	60
- Hyperkinésie	33-68
- Trouble de l'attention/hyperactivité	40-70
- Difficultés d'apprentissage	30
- Retard mental (quotient intellectuel < 70)	4-16
- Trouble de l'audition	10-22
Croissance et développement	
- Petite taille < 5 %	18-25
- Retard d'âge osseux > 2DS	29-47
- Faible indice de masse corporelle chez l'enfant	33
Infections ORL récidivantes	55
Fausse couches spontanées	23

## Diagnostic biologique et diagnostic différentiel

Devant une TSH normale en regard d'une T4I et d'une T3I élevées, une interférence de dosage (anticorps anti-T4 ou anti-T3, anticorps hétérophiles) ou une interférence médicamenteuse doit être éliminée, le plus souvent simplement en changeant de trousse de dosage. Les marqueurs périphériques des HT (SHBG, ferritine, cholestérol, CPK) peuvent être utiles pour confirmer l'absence d'artéfacts (6). Le seul diagnostic différentiel reste l'exceptionnel adénome thyroïdienne.

Le **tableau II**, p. 10 résume les éléments diagnostiques. La présence d'une lésion hypophysaire sur l'IRM hypophysaire et la présence d'anomalies hormonales sur les autres axes hypophysaires peuvent orienter vers l'adénome thyroïdienne (attention aux incidentalomes hypophysaires, qui ne sont pas rares). Les tests hormonaux montrent globalement que l'adénome thyroïdienne présente une sécrétion autonome de TSH ne répondant pas au rétrocontrôle négatif habituel, alors que le patient avec une RHT garde un rétrocontrôle hypophysaire, mais avec un seuil plus élevé. L'absence d'élévation de la TSH au test à la TRH et l'absence de freination de la TSH par la T3 plaident en faveur d'un adénome (6). Le traitement par analogue de la somatostatine corrige l'hypersécrétion en cas d'adénome et de RHT, mais il existe un échappement de l'efficacité en cas de RHT (15).

Bien que ces tests soient parfois utiles (mais avec prudence pour le test à la T3), le fait de pouvoir disposer d'une même hormonémie thyroïdienne non adaptée chez un ascendant, un descendant ou une fratrie est un élément très simple pour conforter le diagnostic de RHT, même si aucune mutation n'est retrouvée.

**Tableau II.** Aide au diagnostic différentiel entre une résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT) et un adénome thyroïdienne (6, 15).

Évaluation	Syndrome de RHT par mutation de TR $\beta$	Adénome thyroïdienne
TSH	Normale et rarement élevée	Normale et rarement élevée
T4I	Élevée	Élevée
T3I	Élevée	Élevée
Freination par la T3 (TSH)	Plutôt présente	Plutôt absente
Test à la TRH (TSH)	Élévation	Plutôt absence d'élévation
Freination par la somatostatine	Oui, mais échappement	Oui, sans échappement
Sous-unité $\alpha$ /TSH	Normale	Élevée
IRM hypophysaire	Normale	Image sellaïre

### Attitudes thérapeutiques

Le plus souvent asymptomatique, la RHT ne nécessite habituellement aucun traitement. L'objectif est d'être le moins agressif possible afin de ne pas perturber l'équilibre hormonal.

Les bêtabloquants sont parfois utilisés en cas de tachycardie. Les antithyroïdiens et la thyroïdectomie doivent être évités, puisqu'il est souvent difficile de retrouver l'état d'équilibre hormonal spontané par la substitution par lévothyroxine. Le risque est de voir s'élever la TSH (et de là une récurrence du goitre) sans pour autant permettre d'obtenir un niveau suffisant d'HT qui éviterait un état d'hypothyroïdie tissulaire des tissus hormonorésistants. En cas de thyroïdectomie obligatoire (défaillance cardiaque ou néoplasie thyroïdienne), il faut bien connaître le niveau "basal" de la T4I et de la T3I du patient, afin de tenter de le reproduire après la thyroïdectomie.

Des essais de traitements par analogue de la T4 (D-T4) et de la T3 (tiratricol, TRIAC [acide triiodothyroacétique]) ont été publiés depuis plus de 30 ans sous forme de cas rapportés et non de série de patients (16, 17). Ces molécules sont capables de se fixer sur le récepteur TR, mais avec une activité biologique plus faible que la T3. Leur efficacité reste inconstante. La L-T3 administrée 1 jour sur 2 a été décrite comme efficace pour réduire le goitre chez une jeune femme (18). La metformine, utilisée chez une patiente porteuse d'une mutation TR $\beta$  et traitée par lévothyroxine pour un phénotype d'hypothyroïdie, a permis une réduction de la TSH et des HT ainsi que des besoins en lévothyroxine (19). Cela suggère une amélioration de la résistance au niveau hypophysaire comme au niveau périphérique. Les petites molécules analogues du TR $\beta$  semblent conceptuellement intéressantes. L'idée est que leur fixation sur le TR $\beta$  hypophysaire réduirait, par rétrocontrôle négatif, la sécrétion de TSH, qui elle-même limiterait la production de T4 et T3. Ainsi, l'hyperthyroïdie

des tissus à prédominance TR $\alpha$  disparaîtrait et l'effet agoniste de ces analogues compenserait l'hypothyroïdie des tissus TR $\beta$  (20). Aucune molécule n'a été testée à ce jour dans cette indication.

La grossesse est également une situation où les hormones libres peuvent s'élever. Bien qu'il n'existe pas de preuves suffisantes pour proposer une attitude thérapeutique objective, un argumentaire a été publié (21). Il s'appuie sur un nombre limité de cas ainsi que sur l'étude de J. Anselmo et al., qui décrit une majoration du risque de fausses couches chez les patientes avec une RHT, ainsi qu'un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel chez l'enfant non muté né de mère mutée (22). L'étude du génotype fœtal permettrait de proposer un traitement par antithyroïdiens chez les femmes dont le fœtus n'est pas muté (21). L'intérêt de cette stratégie n'est cependant pas démontré, et une discussion au cas par cas reste nécessaire. Nous espérons pouvoir répondre à cette question grâce aux données nationales recueillies au sein de notre centre de référence.

### RHT par mutation du récepteur $\alpha$ aux hormones thyroïdiennes

#### Cas index

Bien que le modèle murin de KO du TR $\alpha$  soit viable, aucune mutation n'avait été retrouvée chez l'homme jusqu'en 2011. La première description a été faite par l'équipe de K. Chatterjee (23). Le cas princeps était celui d'une enfant de 6 ans présentant un retard de croissance associé à des anomalies osseuses, une macrocéphalie, une petite taille des segments inférieurs, des troubles neuromusculaires et une constipation. Le tableau hormonal thyroïdien n'était pas celui des RHT par mutation de TR $\beta$ , puisque seule était retrouvée une T4I diminuée, alors que la T3I et la TSH étaient normales, en accord avec un modèle de KO TR $\alpha$  murin.

### Autres éléments phénotypiques

Depuis cette observation, 12 autres cas ont été décrits, avec des phénotypes parfois très différents (tableau III) [24-28]. L'âge gestationnel à la naissance  $\geq 40$  semaines d'aménorrhée, le retard de croissance, la macrocéphalie, la petite taille prédominant sur la partie inférieure du corps et le déficit intellectuel semblent constants ou fréquents. Dans le seul cas français, les malformations ostéocondrales sont prépondérantes et sévères, et une diarrhée motrice est paradoxalement retrouvée. Ces phénotypes sont toutefois à considérer avec prudence compte tenu du faible nombre et de l'âge des patients. Certains adultes ont été traités par HT durant ou depuis l'enfance, ce qui a pu modifier le phénotype adulte. De plus, certaines mutations affectent uniquement le sous-type de récepteur TR $\alpha$ 1, quand d'autres affectent les 2 sous-types, TR $\alpha$ 1 et TR $\alpha$ 2 (26, 28). Les différentes publications confirment le phénotype hormonal, avec une TSH normale-basse, une T4I normale-basse, une T3I normale ou haute, et donc une diminution du rapport T4I/T3I. La rT3 est basse. Le traitement par lévothyroxine abaisse la TSH, élève la T4I, mais ne modifie pas l'élévation de la T3I (25).

L'étude des paramètres cardiovasculaires objective une fréquence cardiaque normale ou basse, avec des fonctions systoliques et diastoliques de même type que celles observées en cas d'hypothyroïdie et qui s'améliorent plus ou moins sous lévothyroxine, malgré l'élévation des hormones libres (24, 25).

Compte tenu des anomalies osseuses cliniques et de la présence du TR $\alpha$ 1 au niveau osseux, les conséquences phosphocalciques ont été analysées. Un profil d'hyperparathyroïdie a été retrouvé chez une patiente (28). Les marqueurs du remodelage osseux sont globalement normaux à l'état basal, et s'élèvent ou non lors de la prise d'HT (25, 26, 28). Selon les patients, il est retrouvé soit une absence de déficit de minéralisation osseuse, soit une ostéopénie, soit une augmentation de la densité chez des patients supplémentés par lévothyroxine depuis l'enfance (25, 26, 28).

### En l'état actuel des choses

Il existe encore des incertitudes quant au phénotype précis des RHT par mutation TR $\alpha$ , mais les anomalies de la croissance et la macrocéphalie semblent constantes (29). Ces 2 éléments doivent suffire pour réaliser ensemble une TSH, une T4I et une T3I. Il n'existe pas de stratégie de traitement pour ces patients. L'analyse des cas rapportés laisse à penser que le traitement précoce par lévothyroxine pourrait améliorer le profil statural.

**Tableau III.** Aide au diagnostic d'un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes par mutation de TR $\alpha$ , selon les différents phénotypes décrits à ce jour (23-28).

<b>Croissance et développement</b>
Terme de naissance avancé
Macrosomie
Retard de croissance
Retard du développement moteur et troubles de la coordination
Constipation
<b>Anomalies osseuses</b>
Macrocéphalie constante
Petite taille prédominant sur les membres inférieurs
Thorax allongé
Cyphose, scoliose
Agénésie osseuse (côtes, clavicule)
Pieds élargis et pieds et mains bouffis
<b>Dysmorphie</b>
Hypertélorisme
Front large
Nez court et plat
Micrognathisme
Macroglossie
Cou court
<b>Dosages hormonologiques</b>
TSH normale ou légèrement abaissée
T4I normale ou légèrement abaissée
T3I normale ou légèrement élevée
T4I/T3I abaissé
rT3 abaissée

### Les mécanismes moléculaires de la résistance

Les mutations retrouvées, aussi bien pour TR $\beta$  que pour TR $\alpha$ , sont des mutations perte de fonction hétérozygotes (6, 23, 28). Malgré la présence d'un allèle normal, il existe une résistance qui s'explique par l'interaction (dimérisation) délétère entre le récepteur muté (inactif) et le récepteur sauvage (actif), dont l'action est bloquée. C'est ce qu'on appelle l'effet dominant négatif, qui explique la transmission autosomique dominante du syndrome. ■

## RÉFÉRENCES

1. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27(2):279-94.
2. Takeda K, Balzano S, Sakurai A, DeGroot LJ, Refetoff S. Screening of nineteen unrelated families with generalized resistance to thyroid hormone for known point mutations in the thyroid hormone receptor beta gene and the detection of a new mutation. *J Clin Invest* 1991;87(2):496-502.
3. Sakurai A, Takeda K, Ain K et al. Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor beta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(22):8977-81.
4. Lafranchi SH, Snyder DB, Sesser DE et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr* 2003;143(3):296-301.
5. Önnestam L, Berinder K, Burman P et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):626-35.
6. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(7):3987-4003.

Recherchez l'intégralité des références bibliographiques sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

F. Illouz déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes en 2016

## RÉFÉRENCES (SUITE)

7. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993;328(14):997-1001.
8. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 1994;4(2):225-32.
9. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. *The National Institutes of Health Prospective Study. Ann Intern Med* 1995;123(8):572-83.
10. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Pikus A et al. Prevalence and mechanisms of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(8):2768-72.
11. Kahaly GJ, Matthews CH, Mohr-Kahaly S, Richards CA, Chatterjee VK. J Cardiac involvement in thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):204-12.
12. Pulcrano M, Palmieri EA, Mannavola D et al. Impact of resistance to thyroid hormone on the cardiovascular system in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2812-6.
13. Kim HY, Mohan S. Role and mechanisms of actions of thyroid hormone on the skeletal development. *Bone Res* 2013;1(2):146-61.
14. Cardoso LF, de Paula FJ, Maciel LM. Resistance to thyroid hormone due to mutations in the THRB gene impairs bone mass and affects calcium and phosphorus homeostasis. *Bone* 2014;67:222-7.
15. Mannavola D, Persani L, Vannucchi G et al. Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(2):176-81.
16. Hamon P, Bovier-Lapierre M, Robert M, Peynaud D, Pugeat M, Orgiazzi J. Hyperthyroidism due to selective pituitary resistance to thyroid hormones in a 15-month-old boy: efficacy of D-thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(5):1089-93.
17. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Cattaneo MG, Faglia G. Successful treatment of hyperthyroidism due to nonneoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAc). *J Endocrinol Invest* 1983;6(3):217-23.
18. Anselmo J, Refetoff S. Regression of a large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine. *Thyroid* 2004;14(1):71-4.
19. Krysiak R, Okopien B. Thyrotropin-lowering effect of metformin in a patient with resistance to thyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(3):404-6.
20. Rodien P, Illouz F, Laboureaux-Soares-Barbosa S. Les agonistes des hormones thyroïdiennes : des molécules de choix pour les désordres métaboliques ? Mises au point cliniques d'endocrinologie, nutrition et métabolisme 2007. *Journées Guéritee* 2007:35-42.
21. Weiss RE, Dumitrescu A, Refetoff S. Approach to the patient with resistance to thyroid hormone and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3094-102.
22. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004;292(6):691-5.
23. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med* 2012;366(3):243-9.
24. Van Mullem A, van Heerebeek R, Chrysis D et al. Clinical phenotype and mutant TRa1. *N Engl J Med* 2012;366(15):1451-3.
25. Moran C, Schoenmakers N, Agostini M et al. An adult female with resistance to thyroid hormone mediated by defective thyroid hormone receptor a. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(11):4254-61.
26. Moran C, Agostini M, Visser WE et al. Resistance to thyroid hormone caused by a mutation in thyroid hormone receptor (TR)a1 and TRa2: clinical, biochemical, and genetic analyses of three related patients. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(8):619-26.
27. Tylki-Szymańska A, Acuna-Hidalgo R, Krajewska-Walasek M et al. Thyroid hormone resistance syndrome due to mutations in the thyroid hormone receptor a gene (THRA). *J Med Genet* 2015;52(5):312-6.
28. Espiard S, Savagner F, Flamant F et al. A novel mutation in THRA gene associated with an atypical phenotype of resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):2841-8.
29. Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(4):647-57.